



## Malignant Mesothelioma: Clinical, Pathological and Radiological Findings

### Malign Plevral Mezotelyoma: Klinik, Patolojik ve Radyolojik Bulgular

Malign Mezotelyoma / Malignant Mesothelioma

Feride Sapmaz<sup>1</sup>, Hüseyin Lakadamyalı<sup>2</sup>, Özgür Katrancıoğlu<sup>3</sup>, Yeşim Yıldırım<sup>4</sup>, İsa Döngel<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Göğüs Cerrahisi AD, Alanya, <sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Göğüs Hastalıkları AD, Alanya, <sup>3</sup>Sivas Numune Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Sivas,

<sup>4</sup>Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

#### Özet

**Amaç:** Malign plevral mezotelyoma (MPM), agresif lokal invazif karakteri olan fatal seyirli bir tümör olup, sıklıkla asbest teması sonucu oluşur. Bu çalışmada MPM tanısı alan 27 olgunun klinik, patolojik ve radyolojik bulgularını retrospektif olarak literatür eşliğinde irdelemek istedik. **Gereç ve Yöntem:** Merkezimizde MPM tanısı alan 27 olgu, 14'ü kadın, 13'ü erkek çalışmaya alındı. Olguların 4'üne transtoraksik plevra biyopsisi ile, 23'üne ise cerrahi yöntemler (VYTC, torakotomi) ile tanı konuldu. **Bulgular:** Radyolojik değerlendirmede sırası ile 23'ünde (%85.2) plevral kalınlaşma, 20'sinde (%74.1) plevral effüzyon, 15'inde (%55.6) hacim kaybı, 14'ünde (%51.9) plevral nodülasyon, 4'ünde (%14.8) mediastinal shift, birinde (%3.7) pnömotoraks, birinde ise (% 3.7) hidropnömotoraks tespit edildi. Histopatolojik incelemede 17 (%63) olgunun tiplendirmesi yapılamadı. On olgunun ise 5'i (%18.5) epiteloid tip, 4'ü (%14.8) sarkomatoid tip ve 1'i (%3.7) bifazik tip MPM olarak rapor edildi. Evre I'de 3 (%11.1) olgunun ortalama yaşam süresi 1449 gün, evre II'de 6 (%22.2) olgunun ortalama yaşam süresi 480 gün, evre III'de 18 (%66.7) olgunun ortalama yaşam süresi 214 gün olarak tespit edildi. Tanı esnasında evre IV olgumuz olmadı. Olguların evresi ile ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p = 0.007$ ) saptandı. **Sonuç:** MPM tanısı için uygun histopatolojik inceleme ve ardından uygun radyolojik evrelendirme yapılmalıdır. MPM tedavisinde günümüzde multimodaliter yaklaşım öne çıkmakla birlikte hastalığa ilişkin tam kür sağlanamamaktadır.

#### Anahtar Kelimeler

Malign Plevral Mezotelyoma; Patoloji; Radyoloji; Mortalite

#### Abstract

**Aim:** Malignant pleural mesothelioma is a tumor of locally invasive character and of fatal course, frequently arising following asbest exposure. In the present study we attempted to retrospectively evaluate the clinical, pathological, and radiological findings of 27 cases diagnosed with MPM. **Material and Method:** 27 cases diagnosed with MPM in our medical facility have been included into the study, 14 females, and 13 males. Of the cases, 4 have been diagnosed based on transthoracic pleural biopsy, and 23 – using surgical methods (VYTC, thoracotomy). **Result:** Radiological evaluation revealed pleural thickening in 23 (85.2%), pleural effusion in 20 (74.1%), volume loss in 15 (55.6%), pleural nodulation in 14 (51.9%), mediastinal shift in 4 (14.8%), pneumothorax in 1 (3.7%), and hydropneumothorax in 1 (3.7%) of the cases, respectively. Histopathological examination failed to reveal any typing in 17 (63%) of the cases. On the other hand, 5 (18.5%) of the remainder cases were of the epitheloid type, 4 (14.8%) were of the sarcomatoid type, and 1 (3.7%) was of the biphasic MPM type. Mean survival rate of the 3 (11.1%) Stage I cases was 1449 days, of the 6 (22.2%) Stage II cases was 480 days, of the 18 (66.7%) Stage III cases was 214 days. We had no Stage IV cases at the time of diagnosis. A statistically significant difference has been established between the Stage and the mean survival rate of the cases. **Discussion:** In diagnosing MPM, proper histopathological exam followed by proper radiological staging should be carried out. A multimodality approach comprises the present MPM treatment, but total cure cannot be provided.

#### Keywords

Malignant Pleural Mesothelioma; Pathology; Radiology; Mortality

DOI: 10.4328/JCAM.544

Received: 14.12.2010 Accepted: 30.12.2010 Printed: 01.01.2012

J Clin Anal Med 2012;3(1):51-5

Corresponding Author: Feride Sapmaz, Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Göğüs Cerrahisi AD, 07400, Alanya, Antalya, Turkey.

T. : +902425112511 F.: +902425115563 E-Mail: fsapmaz@gmail.com

## Giriş

Malign plevral mezotelyoma (MPM), agresif lokal invazif karakteri olan fatal seyirli bir tümör olup, sıklıkla asbest teması sonucu oluşur. Mezotelyoma terimi ilk kez 1921 yılında Eastwood ve Martin tarafından plevranın primer tümörü için kullanılmıştır [1]. Hastalığın asbest ile ilişkisi ise 1960'da Wagner tarafından tespit edilmiştir [2]. Asbestle ilişkisi tanımlanan MPM'a 60'lı yıllarda görülme sıklığı bazı ülkelerde epidemik denilecek seviyelere kadar artış göstermiştir. 1970'li yıllarda yapılan yasal düzenlemelere rağmen sanayileşmekte olan ülkelerde hastalığın görülme sıklığındaki artış devam etmektedir [3]. Hastalığın insidansı son yıllarda sürekli olarak artmakta ve 2020 yılına kadar bu eğilimin süreceği tahmin edilmektedir [4,5]. Bu çalışmada MPM tanısı alan 27 olgunun klinik, patolojik ve radyolojik bulgularını retrospektif olarak literatür eşliğinde irdelemek istedik.

## Gereç ve Yöntem

Mart 2006 - Eylül 2009 tarihleri arasında MPM tanısı ile merkezimizde takip edilen 27 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların klinik, radyolojik bulguları, histopatolojik inceleme sonuçları, tanı ve tedavi yöntemleri gözden geçirildi. Çalışmaya alınan olguların dördüne transtorasik plevra biyopsisi ile tanı konuldu. Yirmi iki olguya Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VYTC) yapıldı. VYTC ile tanı konulamayan 2 olgu ile birlikte toplam 3 olguya torakotomi ile plörektomi yapıldı. VYTC'de plevral (diyafragmatik, kostal ve mediastinal plevral) yüzeylerden multipl sayıda ve akciğer parenkiminden (visseral plevra ve pe-riferik akciğer parankimal nodüller) örnekler alınarak kesin tanıya ulaşılmıştır.

Olguların evrelendirilmesinde International Mesothelioma Interest Group (IMIG) grubu tarafından revize edilen ve 2002'de UICC (Union for International Cancer Control) /AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından kendilerine adapte edilerek kullanılan TNM sınıflaması kullanıldı. Bu evreleme sistemine göre; T1 evresi 1a ve 1b olarak ayrılmıştır. T1a'da sadece parietal plevra tutulumu olup visseral plevra tutulumu yoktur. T1b'de ise visseral plevrada da tutulum olmak üzere, bütün plevral yüzeylerde tutulum vardır. T2'de plevral yüzeyin tutulumu yanı sıra, akciğer parankimi ve/veya diyafragma kası tutulmuş veya bütünleşmiş visseral tümörler oluşturur. T3 evresinde endotorasik fasya, mediastinal yağ dokusu ve perikardın transmural olmayan tutulumu vardır. Göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılan ancak tam olarak rezeke edilebilen soliter tümör de T3 olarak evrelendirilmiştir. T4'de ise yaygın göğüs duvarı tutulumu, peritona direkt transdiyafragmatik yayılım, karşı plevranın tutulumu, vertebral kolona direkt yayılım, miyokard ve perikardın iç yüzey tutulumu vardır. Nodal (N) ve metastaz (M) sınıflaması akciğer kanserinde olduğu gibi yapılmıştır.

Olguların tanı esnasındaki performansı Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skalasına göre yapıldı. Buna göre; ECOG 0: Asemptomatik (tam aktif tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir). ECOG 1: Semptomatik fakat tamamen ayakta (zorlu fiziksel aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir). ECOG 2: Semptomatik, %50'den daha az yatakta geçirebilir. ECOG 3: Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta geçirebilir (kendi bakımını yapmakta zorlanır gündüz saatlerinde %50'sinden fazla yatakta). ECOG 4: Yatalak (kendi bakımını yapamaz, tam olarak sandalye veya yatağa bağlı) [6].

İstatistiksel analizde ise SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) 11.0 for Windows (Chicago, IL) istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik yapılırken uç değerler

değerlendirme dışı bırakılarak mean (ortalama) yerine medyan (ortanca) değerler kullanıldı. Karşılaştırmalarda ki kare (x2) testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p <0.05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

MPM tanısı almış olan 27 olgunun 14'ü (%51.9) kadın, 13'ü (%48.1) erkek, yaş ortalaması 67.81 ± 11.19 yıl, medyan yaş 71 yıl (44-86 yıl arası) idi. Olguların 4'üne transtorasik plevra biyopsisi ile, 23'üne ise cerrahi yöntemler ile tanı konuldu.

Semptomlar; Olguların hepsinde iştahsızlık ve halsizlik yakınmaları vardı. Ancak hiç birinde kilo kaybı yoktu. Diğer semptomlar sırası ile 18 olguda nefes darlığı (%66.7), 9 (%33.3) olguda sırt ağrısı olup, nefes darlığı olan 2 (%7.4) olguda beraberinde öksürük şikayeti de vardı. Olguların performansı ECOG skalasına göre; 16 olguda ECOG 1, 6 olguda ECOG 2 ve 5 olguda ise ECOG 3 olarak değerlendirildi. ECOG 1'deki olguların ortalama yaşam sürelerinin medyan değeri 315 gün, ECOG 2'de 486 gün, ECOG 3'de 281 gün olarak bulundu. Olguların ECOG performans skalasına göre performans durumları ile ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark (p=0.49) yoktu.

Radyolojik değerlendirmede; olguların 23'ünde (%85.2) plevral kalınlaşma (Resim 1), 20'sinde (%74.1) plevral effüzyon (Resim 2), 15'inde (%55.6) hacim kaybı, 14'ünde (%51.9) plevral nodülasyon (Resim 3), 4'ünde (%14.8) mediastinal çift, birinde (%3.7) pnömotoraks, birinde ise (%3.7) hidro-pnömotoraks tespit edildi (Tablo1).

Tablo 1. Olgularımızın klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri

Olgu Sayısı (n)	
Kadın	14 (% 51.9)
Erkek	13 (% 48.1)
Yaş Ortalaması (yıl)	67.81 ± 11.19
Evreleme	
Evre I	3 (% 11.1)
Evre II	6 (% 22.2)
Evre III	18 (% 66.7)
Evre IV	0
Semptomlar	
Halsizlik, iştahsızlık	27 (%100)
Nefes darlığı	18 (%66.7)
Sırt ağrısı	9 (%33.3)
Öksürük	2 (%7.4)
Radyolojik Görüntüleme	
Plevral kalınlaşma	23 (% 85.2)
Plevral effüzyon	20 (% 74.1)
Hemitoraksta volüm kaybı	15 (%55.6)
Plevral nodülasyon	14 (% 51.9)
Mediastinal shift	4 (%14.8)
Pnömotoraks	1 (%3.7)
Hidro-pnömotoraks	1 (% 3.7)
Histolojik Tiplendirme	
Tiplendirme yapılmayan	17 (%63)
Epiteloid tip	5 (%18.5)
Sarkomatoid tip	4 (%14.8)
Bifazik tip	1 (%3.7)
ECOG performans skalası	
ECOG 1	16 (%59.3)
ECOG 2	6 (%22.2)
ECOG 3	5 (%18.5)

Tanı şekli; Olguların 4'üne (%14.8) transtorasik plevra biyopsisi ile 23'sine (%85.2) ise cerrahi yöntemle tanı konuldu. Cerrahi yöntemle tanı konulan 23 olgunun 22'sine (%95.7) VYTC yapıldı. VYTC ile tanı konulamayan iki (%4.3) olguya torakotomi ile plörektomi yapılarak histopatolojik tanı konuldu. Bir olguda ise nüks spontan pnömotoraks nedeniyle yapılan torakotomide insidental olarak pariyetal plevrada 10x2 mm'lik nodüller saptanması üzerine plörektomi yapıldı. Tanısı MPM'a olarak raporlandı. Lateral torakotomi yapılan toplam üç (%11.1) olgumuza plörektomi ile tanı konuldu (Şekil 1)

Transtorasik biyopsi ile tanı almış olan bir olguya loküle plevral effüzyonundan (Resim 4) dolayı streptokinaz uygulandıktan sonra talk ile plörediz yapıldı ve yanıt alındı. Bu olguda yaşam süresinin diğer olgulara göre daha uzun olduğu görüldü. Plevral effüzyonlu 19 olguya 4 gram talk ile yapılan plörediz başarılı oldu. Transtorasik plevra biyopsisi ile tanı almış olan bir olguda ise akciğer ekspansiyon olmadığından ve plevral mayisi enfekte olduğu için açık drenaj ile takibe alındı. Bir haftalık takiplerinde plevral mayi drenajı azalan ve cilt altı amfizemi gerileyen olgulara Heimlich valf takılarak ayaktan takibe alındı..

. Bu olgulara postoperatif 15. günde talk verilerek direnleri alındı. Takip süresinde plevral effüzyonla ilgili sorun yaşanmadı. Dört olgumuzda diren bölgesinde tümör invazyonu görüldü. Hiçbir olgumuza radyoterapi uygulanmadı. Buna rağmen takip ettiğimiz süre içerisinde 23 olgumuzda göğüs duvarı invazyonu da görüldü.

Radyolojik evrelemede evre I'de 3 (%11.1) olgunun ortalama yaşam süresi 1449 gün (yaşam süreleri 1940 gün, 1449 gün, 443 gün), evre II'de 6 (%22.2) olgunun ortalama yaşam süresi 480 gün, evre III'de 18 (%66.7) olgunun ortalama yaşam süresi 214 gün olarak tespit edildi. Tanı esnasında evre IV olgumuz olmadı (Şekil 2).

Olguların evresi ile ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p = 0.007$ ) saptandı.

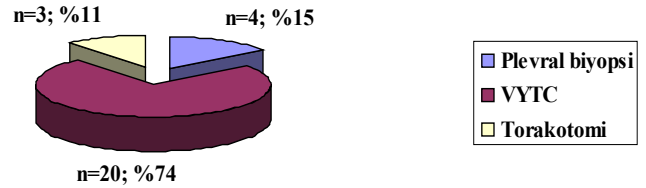
Histopatolojik inceleme; 17 (%63) olgunun tiplendirmesi yapılamadı. On olgunun ise tiplendirmesi belirtilmiş olup 5'i (%18.5) epitelioid tip, 4'ü (%14.8) sarkomatoid tip ve 1'i (%3.7) bifazik tip MPM olarak rapor edildi. MPM tanısı alan bütün olgulara kemoterapi önerildi.

Bunlardan 8'i (%34.5) kemoterapiyi kabul etmedi. İki olgu ise geç dönemde kemoterapi aldı. Toplam 19 (%65.5) olguya sisplatin bazlı kemoterapi rejimi (pemetrexate veya vinorelbin) uygulandı. Tüm olguların ortalama yaşam süresi 315 gün (91-1,940 gün) idi. Kemoterapi alan grupta ortalama yaşam süresi 386 gün iken, kemoterapi almayan grupta ortalama yaşam süresi 214 gün idi. Kemoterapi alan grup ile kemoterapi almayan grup arasındaki ortalama yaşam süresine bakıldığında anlamlı istatistiksel bir fark ( $p = 0.152$ ) saptanmadı.

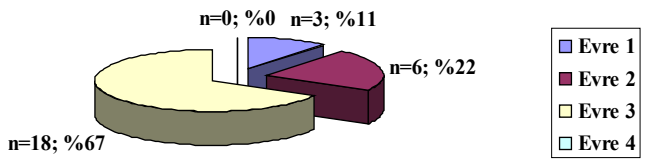
Olguların öyküsünü sorguladığımızda tamamında çevresel asbest teması vardı. Hastaların alınan anamnezlerinde buldukları

bölgede "beyaz toprak" bulunduğu anlaşılmıştır. Yaşamlarının bir döneminde (çocukluk ve/veya ergenlik) beyaz toprağı evlerin badana ve sıvasında hammadde olarak kullanıldığı, ancak artık günümüzde kullanmadıklarını belirtmişlerdir. Olguların hepsi Sivas ili çevresinden gelen hastalardı. Birer yıl ara ile gelen 2 olgunun ise evli oldukları anlaşıldı.

Şekil 1. Olguların tanı yöntemlerine göre dağılımı.



Şekil 2. Olguların tanı yöntemlerine göre dağılımı.

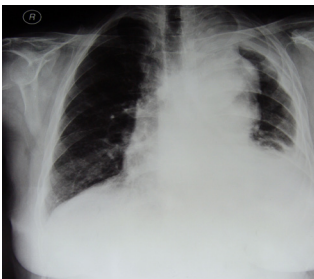


## Sonuç

Asbest liflerinin bulunmadığı yerlerde MPM oldukça nadirdir. Ülkemizde asbest maruziyetinin nedeni ülkemizin coğrafi yapısında yer alan asbest ve zeolit liflerinin inhalasyonudur. Bursa, Kütahya, Konya, Kayseri, Elazığ, Diyarbakır, Malatya, Şanlıurfa, Adıyaman, Sivas, Burdur, Afyon, Kırıkkale, Denizli, Kayseri, Tokat, Amasya, Çankırı, Çorum, Yozgat, Eskişehir ve Ankara illerinin kırsal kesimlerinde çevresel kökenli asbest teması ile ilgili hastalığın geliştiği gösterilmiştir [7]. MPM etyolojisinde asbest dışında "erionit" gibi diğer silikatların inhalasyonu, intraplevral toryum dioksit, insan lökosit antijen (HLA) B41, B58, DR16 pozitifliği, Simian virüs-40 (SV-40) ve radyoterapi öne sürülen diğer nedenlerden bazılarıdır [8,9].

Sivas ili çevresi zengin maden yataklarına sahiptir. Toprak ve kaya yapısında asbest ve zeolit bulunmaktadır [10].

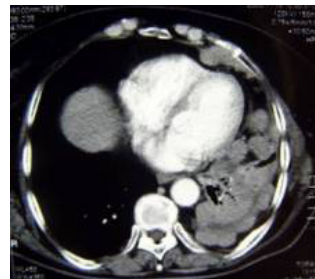
Başbüyük ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Sivas'ta asbest yatakları tespit edilmiştir [11]. Hastalardan alınan öykülerde asbestli toprağın Sivas ili çevre yerleşim yerlerinin duvarlarında özellikle badana amaçlı kireç yerine kullanımının (günümüzde terk edilmiş olsa da) uzun yıllar devam ettiği anlaşılmaktadır.



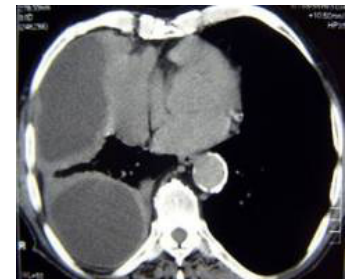
Resim 1. Postero-anterior (PA) akciğer grafide plevral kalınlaşma.



Resim 2. Toraks bilgisayarlı tomografi kesitinde plevral effüzyon.



Resim 3. Toraks bilgisayarlı tomografi kesitinde sol hemitoraksta nodülasyon gösteren plevral kiteller.



Resim 4. Toraks bilgisayarlı tomografi kesitinde loküle plevral effüzyon.

Asbestin neden olduğu hastalıkların gelişmesinde 15 - 67 yıl gibi uzun bir latent periyota ihtiyaç vardır [12,4].

MPM'da tümör hem pariyetal hem de visseral plevrayı tutar. Sıklıkla mediastinal diyafram ve göğüs duvarı gibi komşu yapılara uzanım gösterir. Sağkalım primer tümörün komşu dokulara invazyonuna bağlıdır. Günümüzde tümör dokusunun yayılımını ve tedaviye yanıtı değerlendirilmede çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bilgisayarlı toraks tomografisi tanı, evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. Plevral kalınlaşma ve plevral effüzyon MPM'nin en sık rastlanan radyolojik bulgularıdır. Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 84 MPM'li hastanın radyolojik bulguları tek taraflı plevral kalınlaşma, plevral nodülasyon veya kitle (%100), plevral effüzyon (%73), mediastinal plevral tutulum %93, volüm kaybı (%22) olarak bildirilmiştir [13]. Bu çalışmada ise olguların 23'ünde (%79.3) plevral kalınlaşma, 20'sinde (%69) plevral effüzyon, 14'ünde (%48.3) plevral nodülasyon, 4'ünde (%13.8) mediastinal shift, 15'inde (%51.7) volüm kaybı, birinde (%3.4) pnömotoraks ve bir olguda (%3.4) ise hidropnömotoraks tespit edildi. MPM tanısı genellikle 5 - 7. dekatlarda konulmaktadır. Olgu serimizde hastalığa 6. dekatta daha sık rastladık. Kadın / erkek oranına bakıldığında; endüstriyel bölgeler-den yapılan çalışmalarda erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir [14]. Olgularımızda ise kadın / erkek oranları birbirine yakındı ve mesleki asbest teması tarif edilmemişti. Bu durum bize MPM'nin mesleki karşılaşmadan öte çevresel faktörlere bağlı geliştiğini düşündürdü. İlginç olarak birer yıl ara ile tanı alan iki hastanın evli oldukları da anlaşıldı.

Multiloküle malign plevral effüzyon ve plevral mezotelyomada intraplevral fibrinolitik tedavi semptomları rahatlatmak amacı ile kullanılmaktadır [15]. Biz de multiloküle effüzyonu olan mezotelyomalı bir olgumuza intraplevral streptokinaz uyguladık. Tedaviye hızlı yanıt alınıp semptomatik rahatlama sağlandı. Bu olgu halen sağ olup, (yaşam süresi 1940 gün), ECOG performas skalası (3) ileri idi.

MPM evrelemede en çok güçlük yaşanan tümörlerden biridir. Radyolojik değerlendirme yanı sıra histopatolojik inceleme ile yapılan evrelemenin önemi büyüktür. Önceleri Butchard evreleme sistemi (1976) kullanılırken [16], günümüzde TNM sınıflaması kullanılmaktadır. TNM sınıflaması 1995 yılında IMIG grup üyesi Rusch ve arkadaşları tarafından revize edilmiştir ve günümüzde bu evreleme sistemi kullanılmaktadır [17]. UICC/AJCC (6th) 2002 yılında bu evreleme sistemini kendi evreleme sistemlerine adapte ederek kabul etti [18,19]. Yapılan çalışmalarda evrelemenin oldukça önemli olduğu görülmüştür [20]. Flores ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi uygulanan 348 MPM'li hastalarda lenf nodu istasyonunun sağ kalım üzerine etkisi araştırılmış, tek istasyonda N2 lenf nodu tutulumu ile birçok istasyonda N2 lenf nodu tutulumu arasında sağ kalımın farklı olduğunu, bu nedenle ayrıntılı yeni bir evreleme sistemine ihtiyaç duyulduğu vurgusu yapmışlardır [21]. Çalışmamızda olguların radyolojik görüntüleme ile birlikte VYTC ile yapılan plevral biyopsi ile UICC /AJCC tarafından kabul edilen TNM evreleme sistemi kullanıldı. Çalışmanın sonucunda evre 1'deki olguların ortalama yaşam süresi 1449 gün, evre 2'de 480 gün, evre 3'de 214 gündü. Evre 1'de ortalama yaşam süresi oldukça yüksek iken, olgunun evresi ilerledikçe yaşam süresinin azalması hassas evrelemedenin önemini göstermektedir. Ayrıca hastalığa özgün semptomların var olmaması erken evrede tanıyı zorlaştırmaktadır.

MPM tedavisinde uzlaşa ile kabul gören bir tedavi standardı yoktur. Günümüzde multimodal tedaviler ön plana çıkmaktadır. Bu tedavi kapsamında ekstraplevral pnömonektomi, kemoterapi

ve radyoterapi yer almaktadır. Bu tedavide cerrahi ile tümör makroskopik çıkartılıp, radyoterapi ile lokal nüks kontrol altına alınmakta ve kemoterapi ile de metastaz sıklığını azaltıp, mikrometastazların ortadan kaldırılması hedeflenmektedir [22].

Kemoterapi uygulaması tedavi seçenekleri içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Tek ilaçla yapılan kemoterapi yanıtları oldukça kötü olup, yanıt oranları %0-20 arasında değişmektedir [23,24]. Pemetrexed ve sisplatin gibi kombinasyondan oluşan kemoterapi seçeneği ile ortalama sağkalımın yaklaşık 12 ay olduğu gösterilmiştir [25]. Santora ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli, non-randomize çalışma, 745 MPM'li olguya pemetrexate ile sisplatin kombine kemoterapisi uygulanmış ve tedaviye yanıt oranının %26.3 olduğu bildirilmiştir [26]. MPM'da kemoterapinin etkinliği yanı sıra, kemoterapi ilaçlarına karşı direncin sözü konusu olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Mujoomdar ve arkadaşlarınınca yapılan bir çalışmada 203 rezeke edilmiş MPM spesimeninin 168'inde in vitro olarak sisplatin, gemisitabin ve vinorelbin etkinliğine bakılmıştır. İlaç etkinlikleri düşük, orta ve yüksek dereceli direnç olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmada yüksek/orta ilaç direnci sisplatin (%27), gemisitabin (%31), vinorelbin (%59) olarak saptanmıştır. Kemoterapi alan ile almayan MPM grupların spesimenlerinde ilaç direnç oranları arasında istatistiksel bir fark görülmemiştir [27]. Biz olgularımıza kemoterapi önerisinde bulunduk. Kemoterapiyi kabul eden olgulara Medikal Onkoloji Bölümü'nün önerileri ile pemetrexed artı sisplatin kombinasyonu uygulandı. Kemoterapi alan grupta ortalama yaşam süresinin 386 gün iken, kemoterapi almayan grupta 214 gündü. Çalışmamızda kemoterapi alan ve almayan grup arasında sağ kalıma katkı açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Bu durum olası ilaç direnci ve/veya çalışmaya alınan olgu sayısının azlığına bağlı olabilir.

Sugarbaker ve arkadaşları 183 MPM'li olgularda uyguladıkları ekstraplevral pnömonektomi ile (epitelyal alt tip, lenf nodu tutulumu olmayan) komplet rezeksiyon yaptıkları hastalarda ortalama yaşam süresini 51 ay, 5 yıllık sağ kalımı ise %46 olarak raporlamışlardır. Bu sonuç, ekstraplevral pnömonektomi öncesi verilen adjuvan kemoterapi ve yüksek doz uygulanan radyoterapi ile daha iyi sitoreduksiyon elde edilmesine bağlanmıştır [28]. Uygulanan multimodal tedavilere rağmen sağkalım sürelerinin çok uzatılmaması mezotelyomada farklı tedavi arayışlarını gündemde tutmaktadır. Fotodinamik tedavi yeni yöntemlerinden biridir ve ilk kez Pass ve arkadaşları tarafından 1980'de kullanılmıştır [29]. Gen tedavisi, hipertermik terapi ve immünoterapi gibi çok yeni tedavi seçenekleri ise henüz araştırma safhasındadır [30]. Son yıllarda cerrahi ile tümör yükünü azaltıp fotodinamik terapi, immünoterapi, gen tedavisi ve hipertermik tedaviyi kombine eden yayınlar literatürde dikkati çekmektedir [31,32].

Kısa bir zaman diliminde tek bir merkezde saptanan olgu sayısının yüksekliği, ülkemizdeki mezotelyomalı olguların gerçek sayısının ürkütücü olduğunu düşündürmektedir. Bu mortal hastalığın günümüzde kalıcı şekilde tedavisi olanaksız görünmekte olup, birçok tedavi yöntemi halen araştırma aşamasındadır. Bu hastalığın ülkemizin coğrafi toprak yapısından kaynaklandığını daha önce yapılmış birçok çalışma göstermiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaları destekler niteliktedir. Çevre ve Orman Bakanlığı, tıbbi jeologlar ve hekimlerin ortak çalışması ile ciddi bir çevre araştırması ve yasal düzenlemenin yapılması kaçınılmazdır. Eş zamanlı halkın hastalığa ilişkin bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak MPM oldukça kötü seyirli, plevral kökenli bir tümör olup asbest temas öyküsü olan bölgelerde eksüda özelliğindeki plevral mayilerde ve / veya plevral kalınlaşmada ayıcı tanıları

arasında akılda tutulmalıdır. Tanı için uygun histopatolojik inceleme ve ardından hassas radyolojik evrendirme dikkatle yapılmalıdır. Günümüzde MPM tedavisinde “multimodalite” yaklaşım öne çıkmakla birlikte hastalığa ilişkin tam kür sağlanamamaktadır.

#### Kaynaklar

1. De Bree E, Ruth SV, Bass P, Rutgers EJ, Zondwijk NV, Witkamp AJ, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002; 121: 480-7.
2. Pass HI, Robinson BW, Testa JR, Carbone M. Emerging translational therapies for mesothelioma. *Chest* 1999; 116: 455-60.
3. Boutin C. Activity of intrapleural recombinant gamma - interferon in malignant mesothelioma. *Cancer* 1991; 67: 2033.
4. Murthy SS, Testa JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol* 1999;180(2):150-7.
5. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W, Mentzer SJ, Lee TH, Corson JM, Antman KH. Node has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1172-8.
6. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
7. Tuğ T, Tuğ E. Asbest maruziyeti ve malign mezotelyoma'da etiyopatogenez ve epidemiyolojik özellikler; Tümör süpresör gen ilişkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25:436-44.
8. Karakoca Y, Emri S, Bağcı T, Demir A, Erdem Y, Baris E, et al. Environmentally-induced malignant pleural mesothelioma and HLA distribution in Turkey. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:1017-22.
9. De Rienzo A, Tor M, Sterman DH, Aksoy F, Albelda SM, Testa JR. Detection of SV40 DNA sequences in malignant mesothelioma specimens from the United States, but not from Turkey. *J Cell Biochem* 2002; 84:455-9. [10.http://www.mta.gov.tr/v1.0/turkiye\\_maden/maden\\_potansiyel\\_2010/sivas\\_madenler.pdf](http://www.mta.gov.tr/v1.0/turkiye_maden/maden_potansiyel_2010/sivas_madenler.pdf)
11. Başbüyük Z, Yalçın Y, Bozkaya Ö. Sivas Bölgesi ofiyolitleri ile ilişkili, asbest yataklarının mineralojisi. 14. Ulusal Kil Sempozyumu, Bildiriler Kitabı, s. 11-26.
12. Köksal D, Beder S. Malign plevral mezotelyoma tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51(3):310-19.
13. Sahin AA, Cöplü L, Selçuk ZT, Eryılmaz M, Emri S, Akhan O, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos or erionite in rural Turkey: CT findings in 84 patients. *Am J Roentgenol* 1993; 161(3):533-7.
14. Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 211-8.
15. Davies CW, Traill ZC, Gleeson FV, Davies RJ. Intrapleural streptokinase in the management of malignant multiloculated pleural effusions. *Chest* 1999; 115(3):729-33.
16. Albelda SM, Sterman DH, Litzky LA. Malignant mesothelioma and other primary pleural tumors. In: Fishman AP, Elias JA, eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. Philadelphia: McGraw-Hill, 1998; 1453-66.
17. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer* 1996; 14:1-12.
18. UICC. International Union Against Cancer: TNM classification of malignant disease. New York, NY, Wiley Liss, 2002.
19. Grene FL, Page DL, Fleming ID et al: *AJCC Cancer Staging Manual*. New York, NY, Springer 2002.
20. Richards WG, Godleski JJ, Yeap BY, Corson JM, Chirieac LR, Zellos L, et al. Proposed adjustments to pathologic staging of epithelial malignant pleural mesothelioma based on analysis of 354 cases. *Cancer* 2010; 15:116(6):1510-7.
21. Flores RM, Routledge T, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Hirth Y, et al. The impact of lymph node station on survival in 348 patients with surgically resected malignant pleural mesothelioma: implications for revision of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136(3):605-10.
22. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27(18):3007-13.
23. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12(4):972-81.
24. Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116(2):504-20.
25. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21(14):2636-44.
26. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3(7):756-63.
27. Mujumdar AA, Tilleman TR, Richards WG, Bueno R, Sugarbaker DJ. Prevalence

of in vitro chemotherapeutic drug resistance in primary malignant pleural mesothelioma: Result in a cohort of 203 resection specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140(2):352-5.

28. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117(1):54-63.
29. Pass HI, Tochner Z, DeLaney T, Smith P, Friauf W, Glatstein E, et al. Intraoperative photodynamic therapy for malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1990; 50(4):687-8.
30. Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Aoki C, Nishimoto N. VEGF targeting in mesotheliomas using an interleukin-6 signal inhibitor based on adenovirus gene delivery. *Anticancer Res* 2010; 30(6):1947-52.
31. Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, Johnson BE, Jaklitsch MT, Mueller J, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(2):405-11.
32. Yamada N, Oizumi S, Kikuchi E, Shinagawa N, Konishi-Sakakibara J, Ishimine A, et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes predict favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma after resection. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59(10):1543-9.